

INSUFFICIENZA SURRENALICA DURANTE TRATTAMENTO CON LENVATINIB DEL CARCINOMA TIROIDEO METASTATICO, IODIO-REFRATTARIO: UNO STUDIO PROSPETTICO

Beatrice Fazzalari, Maria Grazia Deiana, Claudia Bongermينو, Valerio Renzelli, Fedra Mori e Salvatore Monti
UOS Ambulatorio e DH Endocrinologico, UOC Medicina Specialistica Endocrino-Metabolica, AOU Sant'Andrea di Roma
Corresponding author: beatrice.fazzalari01@gmail.com

Introduzione e scopo

Lenvatinib, un inibitore multi-chinasico, utilizzato nel trattamento del carcinoma tiroideo differenziato metastatico iodio-refrattario (RR-DTC), si è dimostrato efficace nel migliorare la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival* -PFS), sebbene si associ a una varietà di effetti collaterali. Tra questi, l'insufficienza surrenalica primaria (PAI) rimane spesso sottostimata e misconosciuta, e potrebbe essere implicata nell'insorgenza dell'astenia, tra gli eventi avversi più frequentemente causa di sospensione del trattamento e di perdita dell'efficacia.

In questo studio prospettico riportiamo l'incidenza, lo sviluppo e il decorso della PAI in corso di trattamento con Lenvatinib in un singolo centro.

Materiali e metodi

Popolazione studiata: 31 pazienti con RR-DTC, 16 maschi e 15 femmine, età media 68.03 ± 10.15 anni (range 40-86 anni).

Periodo di osservazione: Giugno 2017 - Dicembre 2024.

Follow-up mediano = 45 mesi (52 ± 30.19 ; range 6-96 mesi).

Funzione surrenalica: valutata tramite misurazione dei livelli di ACTH e cortisolo e mediante test di stimolazione con ACTH (250 µg) prima di iniziare il trattamento con Lenvatinib.

Astenia: valutata mediante la scala di misurazione *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v5.0) (Grade 1-3).

RISULTATI

Prima di iniziare il trattamento con Lenvatinib, tutti i pazienti avevano una normale risposta alla stimolazione con ACTH (picco di cortisolo >500 nmol/L).

Durante il trattamento, 23 dei 31 pazienti studiati (74%) hanno sviluppato PAI (Fig. 1).

Si è osservato che i pazienti con picco di cortisolo <635 nmol/L al primo ACTH test, prima di iniziare Lenvatinib, avevano un rischio aumentato di sviluppare PAI durante il follow-up. Inoltre, i 23 pazienti che avevano PAI avevano un picco di cortisolo più basso all'ACTH test eseguito prima di iniziare il trattamento rispetto a quelli che non l'hanno sviluppata (mediana 598 nmol/L vs 703.9 nmol/L; $p = 0.0239$) (Fig. 2).

La maggioranza dei pazienti ha sviluppato la PAI entro il primo anno di trattamento con Lenvatinib (Fig. 3).

Fig. 1: Incidenza di PAI



Fig. 2: Picco del cortisolo (mediana) all'ACTH test, prima di iniziare Lenvatinib, nei pazienti con PAI e senza PAI

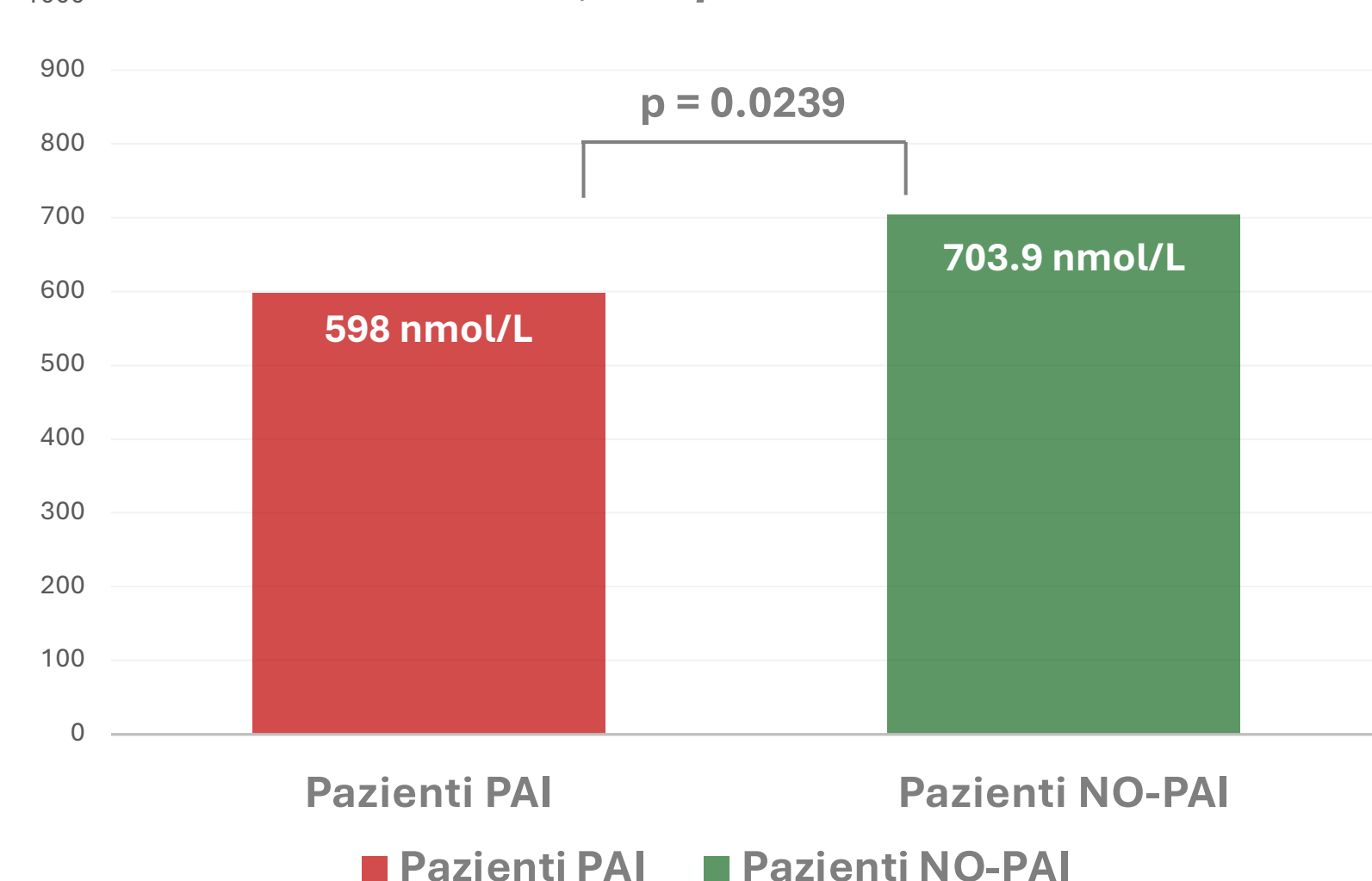
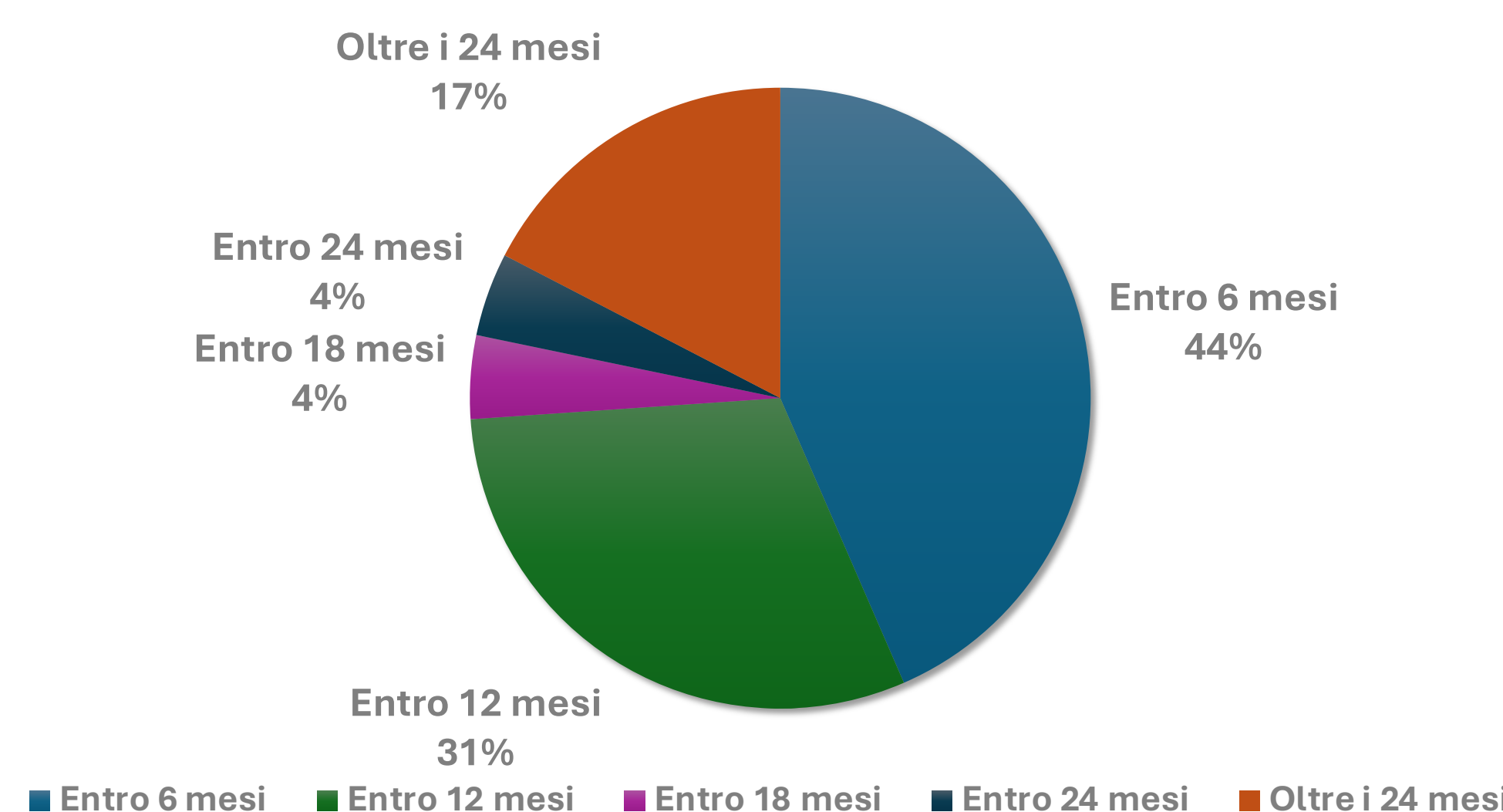


Fig. 3: Mese d'esordio PAI



Nei pazienti con diagnosi di PAI, è stata iniziata la terapia con Cortone Acetato (CA) a un dosaggio di 25-37.5 mg/die. In tutti questi pazienti, l'ACTH test è stato ripetuto ogni 3 mesi durante il follow-up, interrompendo il CA nelle 48 ore precedenti al test. La diagnosi di PAI è stata sempre confermata e la risposta all'ACTH si è progressivamente ridotta nel corso del trattamento con Lenvatinib. La PAI sembrava essere una complicanza transitoria correlata al farmaco; infatti, in caso di interruzione del trattamento, è stata osservata una risposta nuovamente normale all'ACTH test (picco >500 nmol/L).

L'astenia è stata osservata in 30 pazienti (97%) durante il trattamento con Lenvatinib, più grave (Grade 2-3) nei pazienti con PAI. L'inizio della terapia con CA ha determinato un miglioramento dell'astenia (Fig. 4).

Discussione

I nostri risultati suggeriscono un'incidenza di PAI superiore a quella prevista, fino ad ora riportata in letteratura, rappresentando una complicanza spesso non riconosciuta e potenzialmente sotto-diagnosticata. La diagnosi precoce di PAI è fondamentale nella gestione dell'astenia indotta da Lenvatinib, permettendo una precoce terapia sostitutiva che, migliorando la tollerabilità del farmaco, consente ai pazienti di proseguire il trattamento con Lenvatinib aumentandone l'efficacia terapeutica e la sopravvivenza.

Fig. 4: Severità dell'astenia (Grade) prima e dopo terapia con Cortone Acetato (CA) nei pazienti con PAI

